Münster i/W. 1934. No 64 Med Diss

Aus dem Hygienischen Institut der Medizinischen Akademie zu Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. Manteufel

Untersuchungen über den kulturellen Nachweis von Tuberkelbakterien im menschlichen Blut.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines doctor medicinae
durch die Medizinische Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität
in Münster
in Gemeinschaft mit der Medizinischen Akademie
zu Düsseldorf

Vorgelegt
von

Rudolf Holtgrave
aus Düsseldorf

Druck der Buchdruckerei Eugen Göbel in Tübingen
1933

Referent: Prof. Dr. Manteufel.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Einleitung.

Schon 1868 hat Villemin auf Grund von zwei Übertragungsversuchen auf Meerschweinchen nachgewiesen, daß im Blute der tuberkulösen Menschen das Tuberkulosevirus vorhanden sein muß. Nach der Entdeckung des Tuberkelbakteriums durch Robert Koch im Jahre 1882 wurde die Frage des Vorkommens dieser charakteristischen Stäbchen im Blut von Tuberkulösen aus verschiedenen Gesichtspunkten wieder lebendig. So zeigten Bisanti und Panisset, daß sich nach oraler Aufnahme großer Bazillenmengen bei Hunden im Blut virulente Tuberkelbazillen finden ließen. Aber erst um das Jahr 1910 häufen sich die Mitteilungen über Tuberkelbazillenbefunde im strömenden Blut, die von anderen Untersuchern wiederum sehr skeptisch beurteilt oder bestritten werden. (Vgl. Bericht der 7. Tagung der Vereinigg. f. Mikrobiologie, Berlin 1913 in Zentralbl. f Bakteriologie I. Abtlg. Referate Bd. 57, S. 285—294). Zufolge der verschiedenen neueren Mitteilungen von Löwenstein und seinen Mitarbeitern hat das durch die Literatur inzwischen hinreichend belegte Vorkommen von Tuberkelbakterien im Blut wieder allgemeine Aufmerksamkeit erregt. Zunächst liegt die praktische Bedeutung eines Verfahrens auf der Hand, das nach Löwenstein für die Diagnose der Tuberkulose mindestens die gleiche Bedeutung haben soll wie die Serodiagnose für die Diagnose der Syphilis, namentlich für die Frühdiagnose der geschlossenen Tuberkulose. Bei der Unzulänglichkeit aller Sekretuntersuchungen wäre die Nachweisbarkeit einer Bakteriämie hier besonders erwünscht. Unsere bisherigen Kenntnisse von der Pathogenese der Tuberkulose lassen zudem immer noch die Frage offen, ob dem klinisch nachweisbaren Stadium der Organtuberkulose nicht vielleicht ein Stadium der Bakteriämie vorausgeht, etwa so wie es bei der Frühinfektion des Abdominaltyphus der Fall ist. Nach verschiedenen Untersuchungen (Müller, Ishiwara, Tietze) darf man wohl annehmen, daß die Ausbreitung zuerst auf dem Lymphwege stattfindet. Sind die Drüsen ergriffen, so setzt die hämatogene Generalisation ein. Zudem wird von vielen Forschern, besonders von Huebschmann die Ansicht vertreten, daß „es überhaupt keinen

Fall von Tuberkuloseinfektion gibt, bei dem nicht von Zeit zu Zeit eine Bazillämie besteht und, auf Stunden und Tage berechnet, durchschnittlich eine recht ansehnliche Zahl von Bazillen die Blutbahn passiert".

Es ist deshalb nicht verwunderlich, wenn Liebermeister, Kratz und Löwenstein die Tuberkulose für eine allgemeine Erkrankung halten, bei der die Bazillen im Blute kreisen und bestimmte Organsysteme angreifen. Theoretisch muß man dabei mit der Möglichkeit rechnen, daß der kulturelle Nachweis der Bakterien in solchen Fällen bessere Aussichten bietet als der mikroskopische oder der tierexperimentelle, denn einmal wird es sich doch wohl meist nur um eine geringe Anzahl von Bakterien im Blut handeln, die dem mikroskopischen Nachweis entgehen können, und wenn andererseits nach Angabe von Busson die Menge der Bakterien im Blut oft so groß ist, daß auch der mikroskopische Nachweis im Sediment des hämolysierten Blutes gelingt, so sind doch dabei Verwechslungen mit „Säurefesten" die nicht als Tuberkelbakterien anzusprechen sind, immer leichter möglich als bei einer Kultur. Zweitens kann es sich auch um Bakterien handeln, die in ihrer Pathogenität für Mensch und Tier infolge der im infizierten Organismus sich abspielenden Abwehrvorgänge herabgesetzt sind, so daß der Meerschweinchenversuch mißlingt. Daß solche Immunitätsvorgänge sich auch objektiv durch Kulturversuche bei Gegenwart von Serum Tuberkulosekranker demonstrieren lassen, ist durch neuere Arbeiten von Kirchner wahrscheinlich gemacht worden.

Der Ausgangspunkt meiner Arbeit ist die Veröffentlichung von Löwenstein über „die Methodik der Reinkultur von Tuberkelbazillen aus dem Blute" aus dem Jahre 1930. Inzwischen konnte der Autor in verschiedenen Arbeiten, teilweise auch in Verbindung mit Mitarbeitern, die im Literaturverzeichnis genannt sind, bei einer sehr großen Zahl verarbeiteter Blutproben, die sich im Vorjahre schon auf über 5000 beliefen, bis zu 80 % Tuberkelbazillämie bei den verschiedensten Formen der Tuberkulose nachweisen. Am meisten Aufsehen hat dabei das überraschende Ergebnis erweckt, daß man auch bei gewissen Krankheiten, deren Zusammenhang mit einer Tuberkuloseinfektion bisher unwahrscheinlich ist, wie Polyarthritis und multiple Sklerose häufig einen positiven Blutbefund erheben kann.

Meine Aufgabe war, mich von dem Wert der Löwensteinschen Methode zu überzeugen und den kulturellen Nachweis von Tuberkelbazillen im strömenden Blut zu versuchen.

Ich beschäftigte mich von März bis November 1931 mit solchen Züchtungsversuchen, und zwar zunächst lediglich gestützt auf die Literaturangaben. Da die Ergebnisse den Erwartungen nicht entspra-

chen, ergaben sich Zweifel, ob methodische Fehlerquellen unterlaufen seien, sodaß ich die Möglichkeit mit Freuden benützte, im Juni 1931 acht Tage lang im Laboratorium Löwenstein's zu arbeiten, um mich an Ort und Stelle mit der Untersuchungstechnik vertraut zu machen [1]).

Im folgenden sei nun zunächst eine Beschreibung der Methode Löwenstein's gegeben, wobei die Besonderheiten der Methode hinzugefügt sind, die aus den Veröffentlichungen nicht genau zu ersehen sind, und die ich mir bei meiner Tätigkeit im Laboratorium Löwenstein's aufgezeichnet habe.

Der Nährboden.

Der von Löwenstein 1931 benutzte Nährboden ist ein Eiernährboden, der als Stickstoffquelle Asparagin enthält. Ein Zusatz von Kongorotlösung soll einem besseren Erkennen der Bakterienkolonien dienen und einen wachstumfördernden Einfluß ausüben, während Löwenstein der Malachitgrünlösung eine wachstumhemmende Wirkung auf etwaige Begleitbakterien zuspricht.

Die Verwendung des Hühnereies wurde von Dorset und Lubenau empfohlen, und diese Angabe bildet den Ausgangspunkt für den heute bevorzugten Eiernährboden. Der bewährteste ist wohl der nach Lubenau, der sich aus Eigelb, Glyzerin und Nährbrühe zusammensetzt. Petragani verbesserte ihn und verwandte einen Nährboden, der im wesentlichen aus Milch, Kartoffeln, Pepton, Ei und Glyzerin unter Zusatz einer 2%igen Malachitgrünlösung besteht.

Eine Beobachtung Löwenstein's, daß Pepton einen wachstumhemmenden Einfluß habe, gab ihm den Anlaß, das Pepton als Stickstoffquelle in den Nährboden durch Asparagin zu ersetzen.

Die Vorschrift für die Zubereitung der Nährböden wurde 1931 im Zentralblatt für Bakteriologie (Parasitenkunde und Infektionskrankheiten) Band 120, S. 128 wörtlich wie folgt angegeben [2]):

Nährbodenbereitung.

Die Eier werden zuerst in eine heiße Schmierseifen-Sodalösung zu je 3 Prozent für eine halbe Stunde eingelegt, dann in fließendem Wasser abgespült, dann für 20 Minuten in 1 prom. Sublimatlösung eingelegt und schließlich dann wieder abgespült.

---

[1]) Das Rheuma-Forschungsinstitut in Aachen hat für diesen Zweck einen Zuschuß von Mk. 100.— dankenswerterweise zur Verfügung gestellt.

[2]) Diese Zubereitungsvorschrift ist neuerdings von Löwenstein in der prozentualen Zusammensetzung der Asparaginlösung und auch sonst geändert worden.

Bereitung der Nährlösung.

Mono-Kalium-Phosphat einfach sauer	1 g
Zitronensaures Natrium	1 g
Magnes. sulfur.	1 g
Asparagin	3 g
Glyzerin	60 g
Aqua dest.	1000 g

Zu je 150 ccm dieser Asparaginlösung gibt man 6 g Kartoffelmehl und 12 ccm Glyzerin. Dann kocht man das Ganze unter öfterem Umschütteln durch eine Viertelstunde und läßt dann das Ganze bis zur Dextrinbildung ungefähr 1 Stunde bei 56° stehen. Dann gibt man von den nach obenstehender Art vorbereiteten Eiern 4 Stück und noch einen Dotter hinzu und Glasperlen, schüttelt dann kräftig und setzt noch 5 ccm einer 2%igen sterilen Kongorot- oder Malachitgrünlösung hinzu. Bei Herstellung im großen also 20 Eier auf 600 ccm Asparaginlösung. Dann filtriert man durch sterile Gaze und verfüllt je 5—6 ccm in die Eprouvetten. Man pasteurisiert zweimal an 2 aufeinanderfolgenden Tagen je 2 Stunden bei 80—85°. Kontrolle der Sterilität: Der Asparaginzusatz ist von größter Wichtigkeit.

Bei dieser Vorschrift ist folgendes zu beachten:

Die „heiße" Schmierseifen-Sodalösung soll nicht wärmer als 30° sein; die meist vorrätig gehaltene Nährlösung wird vor Gebrauch jedesmal zwei Stunden lang sterilisiert; die fertigen Röhrchen werden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen bei nur 75° sterilisiert, um einem Zufestwerden der Nährböden vorzubeugen; die zur Beimpfung verwandten Nährböden sollen nie älter als 8 Tage sein, um die das Wachstum hemmende Austrocknung („Verhornung") der Oberfläche zu verhindern. Man soll beim Beimpfen etwa 4 Röhrchen Malachitgrün-Nährböden und 2 Röhrchen Kongorot-Nährböden benutzen. (Mündliche Mitteilung von Prof. Löwenstein.)

Um nun auf den so hergestellten Nährböden Kulturen aus einem Tuberkelbakterien enthaltenden Material zu erhalten, kommt es zunächst darauf an, etwaige Begleitbakterien auszuschalten, die durch ihr schnelleres und üppigeres Wachstum Tuberkelbazillen unterdrücken.

Verschiedene Autoren (Sumyioshi, Putnoky) fanden die relative Resistenz der Tuberkelbazillen gegenüber den Säuren, was Löwenstein für sein Verfahren nutzbar machte. Löwenstein verwendete 1931 bei der Züchtung von Tuberkelbazillen aus dem Zitratblut zur Behandlung des Sediments 3—5%ige Essigsäure; nur bei unsterilem Untersuchungsmaterial wurde zunächst eine 15%ige Schwefelsäure verwandt, dann folgte die Anwendung der Essigsäure.

1931 gab Löwenstein im Zentralblatt für Bakteriologie Bd. 120, S. 128 folgende Behandlungsvorschrift:

[3]) „Das Blut wird mit ungefähr 10 ccm 5%iger Essigsäure durch 5 Min. behandelt, dann scharf zentrifugiert, die Essiggsäure abgegossen, mit sterilem, destilliertem Wasser gewaschen, dekantiert. Falls der Bodensatz bereits seine rote Farbe verloren und eine graue Farbe angenommen hat, so erübrigt sich eine zweite Waschung. Das Hämoglobin muß entfernt werden, da es durch seine Sauerstoffbindungsfähigkeit das Wachstum stört. Dann wird das Sediment in der Menge von 0,5—1,0 ccm mittels dünner steriler Glasröhrchen oder weitmauliger Pipetten auf die Nährböden verteilt, etwa vier für jeden Fall; es ist natürlich angezeigt, das ganze Sediment jedes einzelnen Falles auf die Nährböden zu bringen; jedenfalls soll das Sediment vor dem Entnehmen aufgeschüttelt werden, damit wirklich der Bodensatz verwendet wird. Hernach werden sämtliche Röhrchen horizontal bei 37° gelegt, um eine möglichst große Oberfläche zu gewinnen und zu verhüten, daß das eingetragene Material unten zusammensackt. Sorgfältiges Siegeln der Eprouvetten sofort nach dem Impfen. Ist die Sterilität nicht sicher, so wird noch eine zweite Serie angelegt, in der der Rest des Sedimentes mit 15%iger Schwefelsäure durch 10 Min. verrührt wird, dann zentrifugieren und Waschen wie oben."

Diesen Angaben ist auf Grund meiner persönlichen Beobachtungen in Wien hinzuzufügen, daß man das Blut zweckmäßig einen Tag lang stehen läßt, damit sich der Blutkuchen gut absetzt. Das Serum wird vor dem Mischen mit Säure abgegossen. Das Zentrifugieren geschieht 10 Minuten lang bei mindestens 1500 Touren. Nach dem Überimpfen des gesamten Sediments, wobei dasselbe etwas in den Nährboden einzureiben ist, bleiben die Röhrchen einige Tage oder zum mindesten einige Stunden im Blutschrank wagerecht liegen.

Nach vierwöchiger Bebrütung werden die Röhrchen zum ersten Mal mikroskopisch untersucht, wobei man mit der Platinöse möglichst mehrmals über den ganzen Nährboden hinweggehen muß, um von allen Stellen des Nährbodens etwas Untersuchungsmaterial zu erhalten. Die Färbung des Ausstrichpräparates geschieht in bekannter Weise nach Ziehl-Neelsen. Ist das Präparat negativ befunden, so wird die Kultur nach weiteren 14 Tagen in derselben Weise mikroskopiert. Bei einem Befund von säurefesten Stäbchen wartet man entweder ein makroskopisches Wachstum ab, oder man kratzt das zu untersuchende Material mitsamt der Nährbodenoberfläche ab, bringt es in ein Gefäß, um es dann wie unsteriles Blut weiter zu behandeln und auf frische Nährböden zu überimpfen.

---

[3]) Die inzwischen bekannt gewordene neueste Vorschrift ersetzt die Behandlung mit Essigsäure bei steril entnommenen Zitratblut durch einfaches Auswaschen mit Aq. dest. (Private Mitteilung).

Eigene Kulturversuche.

An Hand der oben geschilderten Methode führte ich meine Kulturversuche aus. Sie gliedern sich in 3 Reihen.

Die Versuche der ersten beiden Reihen wurden vor meinem Besuch im Löwenstein'schen Institut nach den veröffentlichten Vorschriften ausgeführt.

In Wien hatte ich dann Gelegenheit eine Anzahl Blutkulturen selbst anzulegen und früher verarbeitete Kulturen zu untersuchen. Leider dauerte aus wirtschaftlichen Gründen mein Aufenthalt nur 8 Tage, so daß es nicht möglich war, eine Anzahl Blutkulturen bis zur endgültigen Diagnosestellung zu verfolgen, doch kam ich mit der Ansicht zurück, daß die bisher von mir befolgte Untersuchungsmethodik nicht ganz vorschriftsmäßig gewesen sei.

Nach meiner Rückkehr aus Wien folgte dann die dritte Reihe meiner Untersuchungen.

I. Reihe.

Es wurden 10 tuberkelbakterienhaltige Sputa verimpft, die alle ein positives makroskopisches Wachstum ergaben.

Weiter wurden 10 Kulturen von normalem Zitratblut angelegt, das mit Reinkultur beimpft war; Ergebnis: alle positiv.

Zuletzt wurden noch 5 Kulturen von Normalblut, das mit tuberkelbakterienhaltigem Sputum versetzt war (Ergebnis: 4 positiv) und 5 Kulturen mit Lumbalpunktat von tuberkulösen Meningitiden angelegt. Ergebnis: Von den 10 Kulturen 9 positiv.

Aus diesen Versuchen ergab sich die Brauchbarkeit der Nährböden und der Methodik für die Züchtung von Tuberkelbakterien aus Blut.

II. Reihe.

Nach diesen befriedigenden Versuchen folgte die zweite Versuchsreihe mit 20 Blutkulturen von Patienten mit offener Kehlkopf- und Lungentuberkulose und 5 Blutkulturen von Patienten, die an akutem Gelenkrheumatismus erkrankt waren. Jede Kultur ergab 6—8 Röhrchen, insgesamt also 150—200 Röhrchen, die nach 4 Wochen mikroskopisch untersucht wurden, und da sich kein makroskopisch erkennbares Wachstum zeigte, 14 Tage später nochmals mikroskopiert wurden.

Ergebnis: Alle Kulturen negativ bis auf einen Fall von Gelenkrheumatismus, bei dem nach 6 Wochen säurefeste Stäbchen gefunden wurden, die sich aber nicht weiterzüchten ließen und somit nicht als Koch sche Bazillen identifiziert werden konnten.

III. Reihe.

Bei der dritten Reihe wurden, wie schon gesagt, die in Wien gesammelten Erfahrungen nutzbar gemacht, so daß bei strengster Beobach-

tung aller Einzelheiten eine doch mindestens annähernd gleiche Untersuchungstechnik wie in Wien gewährleistet war.

Es wurden 77 verschiedene Blutproben verarbeitet und damit etwa 400 Kulturröhrchen beimpft.

Untersucht wurden:

17 Fälle von geschlossener Lungentuberkulose,
14 „ von offener Kehlkopf- und Lungentuberkulose,
2 „ von Miliartuberkulose,
9 „ von tuberkulösen Gelenkerkrankungen,
6 „ anderweitiger Erkrankungen an chirurgischer Tuberkulose,
3 „ tuberkulöser Hauterkrankungen,
5 „ tuberkulöser Augenerkrankungen,
9 „ von akutem Gelenkrheumatismus,
2 „ multipler Sklerose,
10 „ mit unbekannter Diagnose.

Insgesamt also 77 Fälle.

Mit Ausnahme der letzterwähnten 10 Fälle handelte es sich demnach um Krankheiten, bei denen nach den Angaben Löwensteins aus der Blutkultur mikroskopisch säurefeste Stäbchen und meistens makroskopisch sichtbare Kolonien gezüchtet wurden.

Ergebnis: (mikroskopische und makroskopische Kontrolle nach 4 und 6 Wochen). In keinem einzigen Fall mikroskopisches oder makroskopisches Wachstum.

Im ganzen komme ich demnach zu dem Ergebnis, daß gegen alle Erwartungen bei Anwendung der Kulturmethode von Löwenstein die hervorragende diagnostische Brauchbarkeit des Verfahrens bisher nicht bestätigt werden konnte.

Dieselben negativen Resultate hatten Schwabacher (London), Mach (Genf; briefliche Mitteilung) und Saegler (Berlin), die gleichzeitig mit mir im Laboratorium in Wien in die Technik eingeführt worden sind.

Besondere Befunde.

Hier sei eine mir erwähnenswert erscheinende Beobachtung aus der Reihe meiner Voruntersuchungen mitgeteilt, die in das Kapitel der „Variabilität der Tuberkelbazillen“ hineinzugehören scheint.

Es wurden 10 verschiedene Röhrchen Normalblut mit Reinkulturen verschiedener Laboratoriumsstämme vom Typus humanus in starker Verdünnung beimpft und dann nach der obigen Methode verarbeitet. Während in 9 Fällen typische trockene bröcklige Kolonien hervorwuchsen, fanden sich in einer Versuchsreihe von 5 Röhrchen bei der Durchsicht nach 3 Wochen 2 Röhrchen mit normalem Wachstum, 2 mit schmierig grauem Wachstum und 1 Röhrchen mit goldgelben

schmierigen Kolonien, wie ich sie auch im Laboratorium Löwensteins gesehen habe.

Bei der Färbung nach Ziehl-Neelsen fanden sich in den Kulturen bei schmierig grauem Wachstum viele säurefeste Stäbchen und daneben einige nicht säurefeste und in der Kultur mit goldgelbem schmierigen Wachstum im umgekehrten Verhältnis viele nichtsäurefeste und einige säurefeste Stäbchen. Auf Glyzerin-Agar wuchsen beide Formen sichtbar erst nach 10—14 Tagen.

Beim weiteren Überimpfen dieser eigenartigen Wachstumsformen zeigten sich keine weiteren Veränderungen mehr, und in dieser Form hat sich bis heute diese Wachstumsart in der Institutssammlung unverändert erhalten. Beim Tierversuch zeigte es sich, daß die betreffenden Kulturen bei Meerschweinchen keine Tuberkulose-Infektion hervorrufen.

Vergleicht man diesen Zufallsbefund mit Angaben in der Literatur, so findet man, daß Liebermeister, Kurashige und Vaudremer aus dem Blut ähnliche säurefeste Keime gezüchtet haben, und daß Saenz bei Anwendung von Löwensteins Kulturverfahren ähnliche grauweiße Kolonien beschreibt, die er mit dem Namen „Blandin" belegt, und die alle säurefest und für Tiere apathogen sind.

Auch Tiedemann berichtet über glatte, gelbe, feuchtglänzende Kolonien mit säurefestem Charakter, die er nach der Löwenstein'schen Methode gezüchtet hat.

Wie bereits erwähnt, gelang es mir in einem Falle der ersten Versuchsreihe, mikroskopisch säurefeste Stäbchen nachzuweisen, deren Weiterzüchtung aber nicht gelang. Ob es sich dabei um Tuberkelbazillen handelte, ist also fraglich.

Tiedemann's Arbeiten weisen auf einen Keim aus der Gruppe der säurefesten Bakterien hin, welcher aus dem Blut gezüchtet wurde und große Verwandtschaft zu den Tuberkelbazillen besitzt.

Auch Rabinowitsch züchtete aus dem Blut lebender tuberkulöser Patienten säurefeste Stäbchen in Reinkultur, die sich nicht mit Sicherheit als Tuberkelbazillen erkennen ließen.

Zusammenfassung.

1. Die von Löwenstein 1931 in seinem Wiener Laboratorium benutzte Methodik der Züchtung von Tuberkelbazillen aus Patientenblut, so wie ich sie während eines Aufenthaltes in Wien erlernt habe, hat sich bei der Untersuchung von sicher Tuberkelbakterien enthaltendem Material wie Sputum und Liquor als außerordentlich brauchbar erwiesen. Auch wenn man Zitratblut mit Reinkultur infiziert, kann man mit dem Verfahren sichere Ergebnisse erzielen.

2. Die gleichzeitige Verwendung von Malachitgrün- und Kongorotnährböden hat keine Überlegenheit des einen oder anderen Verfahrens erkennen lassen. Manchmal ist das Wachstum nur mikroskopisch feststellbar, die makroskopische Besichtigung der Kulturen reicht also für die Diagnose nicht aus.

3. Trotz dieser nachgewiesenen Brauchbarkeit des Verfahrens konnte bei 67 Fällen, in denen die Anwesenheit von Tuberkelbazillen im Blut von Patienten zu erwarten war, kein einziger sicherer positiver Befund erhoben werden, obgleich in allen diesen Fällen die gegebene Vorschrift eingehalten wurde. Eine diagnostische Bedeutung der Blutkulturen, die der der serodiagnostischen Methoden bei der Syphilis entsprechen soll, ist also hier nicht festzustellen gewesen.

4. Eine Umfrage von Meyer, die Beiträge von Bessau, Cohn, Kadisch, Manteufel, Rabinowitsch, Engel, Hager, Löwenstein, Saegler, Lewin, Lang und Popper enthält, kommt auch zu dem Schluß, daß zwischen den Angaben von Löwenstein und den Erfahrungen anderer Untersucher bis heute unaufgeklärte Widersprüche bestehen.

5. Obwohl auch bei meinen Untersuchungen gelegentliche Befunde von säurefesten Bakterien erhoben wurden, deren Identität mit den Koch'schen Stäbchen nicht zu erweisen war, besteht doch andererseits bei der Häufigkeit der negativen Befunde kein Anhalt für die Erklärungsmöglichkeit, daß die zahlreichen Kulturergebnisse von Löwenstein sich durch Verwechslung mit nichtpathogenen Saprophyten erklären lassen könnten.

Schrifttum.

Amersbach, A.: Über symptomenloses Vorkommen von Tuberkelbazillen in Tonsillengewebe bei Gelenkrheumatismus. Münch. med. Wochenschr. 1931. S. 1078.

Apmann, H.: Ergebnisse der gesamten Tuberkuloseforschung. Münch. med. Wochenschr. 1930. S. 771.

Bahmann, H.: Tuberkelbazillennachweis im Kehlkopfabstrich. Münch. med. Wochenschr. 1930, S. 62.

Bang Dscheng Li: Vergleichende Untersuchungen über den Wert der Eiernährböden. Beitrag z. Klinik. d. Tbc. 1930, 75, 3, 4.

Bingold, K.: Zur Frage der direkten Züchtung der Tuberkelbazillen im Blut. Münch. med. Wochenschr. 1931, 45.

Bisanti und Panisset: Le bacille tuberculeux dans le sang. Semaine méd. 1905, 25, 56.

Blume, H.: Tuberkelbazillenträger. Münch. med. Wochenschr. 1930, S. 1950.

Busson, B.: Der direkte Nachweis der Tuberkelbazillen im Blutsedimente durch die Hämolyse. Med. Klinik 1932, 22, 758.

—— Die Hämolyse zum Nachweis von Mikroorganismen insbesondere der Tuberkelbazillen im strömenden Blut. Zentralbl. f. Bakt. 1932, 124, 555.

Currado, C.: Die Züchtung der Tuberkelbazillen mittels der Nährböden von Petragani und von Hohn. Minerva med. 1930, 452—454.

Ederle, W.: Zur Frage der Tuberkelbazillenzüchtung aus dem Blut nach E. Löwenstein. Deutsche med. Wochenschr. 1932, 1, 7.

Fischer, A.: Die klinische Bedeutung der Tuberkelbazillen-Reinkultur nach Löwenstein. Beiträge z. Klinik d. Tbc. 76, 4, 5.

— — Ergebnisse der Züchtung von Tuberkelbazillen aus dem Blut nach Löwenstein. Zeitschr. f. Tbc. 1930, 58, 5, 331.

Friedrich, H.: Fehlerquellen der exakten Untersuchungsmethoden zum Nachweis von Tuberkelbazillen. Münch. med. Wochenschr. 1930, 1443.

Haag, F. E.: Die saprophytischen Mykobakterien. Zentralbl. f. Bakt. II, Abt. 1927, 71.

Hermann, L.: Lungentuberkulose, Gelenkrheumatismus usw. Münchner med. Wochenschr. 1930, 507.

Huebschmann, P.: Pathologische Anatomie der Tuberkulose. Berlin, 1928. Verlag Julius Springer.

Jonkorrouwe, M.: Tuberkelbazillen-Kulturen aus zweifelhaftem Material Münch. med. Wochenschr. 1930, 630.

Kallos, P.: Zur Frage der Tuberkelbazillämie bei Hauttuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1931, 45.

Kirchner, O.: Zur Veränderlichkeit des Tuberkuloseerregers in morphologischer Hinsicht. Beiträge z. Klinik d. Tbc. 1931, 77, 72—77.

—— Besitzen Tuberkulose- und Nichttuberkulosesera ein bakterizides Vermögen gegenüber dem Tuberkelbazillus? Zeitschr. Immunitätsforschung 1932, 74, 56.

Klimmer, M.: Zur Übertragung der Geflügeltuberkulose auf den Menschen. Münch. med. Wochenschr. 1931, 29.

Knorr, M.: Fehlerquellen bei der Züchtung von Tuberkelbazillen. Arch. f. Hygiene 1932, 108, 181.

Koch, Fr.: Tuberkelbazillämie bei Hauttuberkulose. Deutsche med. Wochenschrift 1932, 3, 91.

Kren, O. und Löwenstein, E.: Züchtung der Tuberkelbazillen aus dem strömenden Blut. Münch. med. Wochenschr. 1930, 1607.

—— Zur hämatogenen Entstehung gewisser Tuberkulosen der Haut. Klinisch. Wochenschr. 1931, 21, 974.

—— Zur Pathogenese der Hauttuberkulose und Tuberkulide. Wiener klin. Wochenschr. 1931, 13.

Lichtenstern, R.: Bazillämie bei Urogenitaltuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1931, 1, 12.

Müller und Ishiwara: Über den Tuberkelbazillengehalt der Muskulatur, des Blutes, der Lymphwege tuberkulöser Schlachttiere. Zentralblatt f. Bakt. 1914, o. Bd. 74, 393—455.

Löwenstein, E.: Vorlesungen über Tuberkulose. Verlag Gustav Fischer, Jena 1920.

—— Über Reinzüchtung von Tuberkelbazillen aus dem Blut. Wien. klin. Wochenschr. 1924, 10, 52.

—— Tuberkelbazillenzüchtung aus dem Blut. Münch. med. Wochenschr. 1930, 299.

—— Die klinische Bedeutung der Tuberkelbazillämie. Münch. med. Wochenschrift 1930, 1662.

—— Reinkulturverfahren des Tuberkelbazillus. Wien. klin. Wochenschr. 1930 36, 1522.

Löwenstein, E.: Die Züchtung der Tuberkelbazillen aus dem strömenden Blut. Zentralblatt f. Bakt. 1931, Bd. 120, S. 25.

—— Die Tuberkulose als Allgemeininfektion. Med. Klinik 1931, 46.

—— Tuberkelbazillämie bei Erkrankungen des Zentralnervensystems. Münch. med. Wochenschr. 1931, 26, 108.

—— Das Vorkommen der Tuberkelbazillämie bei verschiedenen Krankheiten. Münch. med. Wochenschr. 1931, 26, 261.

Mach, R.: La bacillémie tuberculeuse et les travaux de Löwenstein. Rev. med. de la Suisse Rom 1931, 13.

Maher, St.: Die Variabilität des Tuberkelbazillus. Beiträge z. Klin. d. Tbc. 1931, 77, 40—46.

Mathias, Th.: Tuberkelbazillenzüchtung. Münch. med. Wochenschr. 1930, 117.

Meyer, K.: Umfrage: Zum Tuberkelbazillennachweis im Blut bei Tuberkulose und anderen Erkrankungen. Medizinische Klinik 1932.

Möllers, B.: Die Tuberkelbazillen. Handb. d. path. Mikroorganismen 1928, 5, 615—710.

Mommsen, H.: Das Blutbild der kindlichen Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1930, 1817.

Moritz, J.: Ein Beitrag zur bakteriologischen Diagnostik der Tuberkulose. Klin. W. 1930, 2249.

Much, H.: Die Variation des Tuberkelbazillus in Form und Wirkung. Beitrag Klin. Tbc. 77, 60.

Opitz, H.: Überraschende Tuberkelbazillenbefunde bei jungen Kindern. Münch. med. Wochenschr. 1921, 23, 949.

—— Neue Forschungen über die Diagnose der Lungentuberkulose durch Bazillennachweis. Deutsche med. Wochenschr. 1930, 2, 1995.

Popper, L.: Die klinische Bedeutung des Tuberkelbazillennachweises im Blut. Deutsche med. Wochenschr. 1932, 3, 89.

Ranke, M.: Primäre, sekundäre und tertiäre Tuberkulose des Menschen. Münch. med. Wochenschr. 1917, 305.

Rabinowitsch und Kempner, L.: 50 Jahre Tuberkelbazillus. Münch. med. Wochenschr. 1931, 46, 47.

—— Demonstration säurefester aus dem Blut gezüchteter Kulturen. Zentralblatt f. Bakt. Ref. 1932, 107, 33.

Reitter, C.: Akuter Gelenkrheumatismus und Tuberkelbazillämie. Münch. med. Wochenschr. 1930, 36, 1522.

Reitter, C.: Der Anteil der Tuberkulose am akuten Gelenkrheumatismus. 1928, 14, 395.

Riemsdijk van, M.: DieZüchtung der Tuberkelbazillen. Sind es immer Tuberkelbazillen die herausgezüchtet werden? Zentralbl. f. Bakt. 1930, 118, 460—472.

Russew, R.: Septikämie bei Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1930, 1047.

Saenz, A.: Valeur diagnostique de l'hémoculture chez les tuberculeux. Compt. rend. séanc. soc. d. biol. 1931, 26.

Schwabacher, M.: Blood culture in tuberculosis. The Lancet 1931, 23, 1130.

Tiedemann, H. J.: Über einen neuen aus dem Blut gezüchteten säurefesten Keim. Zentralbl. f. Bakt. 1931, 122, 483.

Titze, C.: Bericht der 8. Tagung der Vereinigung für Mikrobiologie, Jena 1920. Zentralbl. f. Bakt., I. Abtlg., O. Bd. 1921, 85, 23.

Trossel, J.: Tuberkelbazillenkulturverfahren. Münch. med. Wochenschr. 1930, 1047.

Tschmarke, G.: Kulturelle Diagnostik der chirurgischen Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1930, 1047.

Wessley, E.: Tuberkelbazillämie. Münch. med. Wochenschr. 1930, 1302.

Wolters, K. L.: Differenzierung der Tuberkelbazillen. Zentralbl. f. Bakt. 1930, 117, 279—283.

Lebenslauf.

Ich bin als Sohn des Lehrers Friedrich Holtgrave und seiner Ehefrau geb. Terbrüggen am 21. Juli 1906 in Rheine i. Westfalen geboren. Meine Schulzeit verbrachte ich zunächst auf der Vorschule des Realgymnasiums in Düsseldorf-Grafenberg, dann auf dem hiesigen Prinz Georg-Gymnasium, wo ich 1926 das Reifezeugnis erhielt.

Zum Studium der Medizin wandte ich mich sofort nach Tübingen, wo ich meine vorklinischen Semester verbrachte und am Ende des Winter-Semesters 1928/29 das Physikum bestand. Meine klinischen Semester absolvierte ich an der hiesigen Medizinischen Akademie. Das Staatsexamen bestand ich am 23. Dezember 1931. Als Medizinalpraktikant war ich bisher am Evangelischen Krankenhaus tätig.